

r.c.  
§6-

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

---

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Juni 2001 (21.06.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/43943 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **B29C 45/54,**  
A61J 3/06, A61K 9/20

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];  
67061 Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12797

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. Dezember 2000 (15.12.2000)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KRULL, Harald**  
[DE/DE]; Erwin-Brünisholzweg 8, 67071 Ludwigshafen  
(DE). **ROSENBERG, Jörg** [DE/DE]; Bruchstrasse 29,  
67158 Ellerstadt (DE). **BREITENBACH, Jörg** [DE/DE];  
Hans-Sachs-Ring 11, 68199 Mannheim (DE). **HOF-**  
**MANN, Jürgen** [DE/DE]; Mönchbuschweg 30 c, 67069  
Ludwigshafen (DE). **KLENZ, Rainer** [DE/DE]; Im  
Wachtelschlag 34, 67454 Hassloch (DE). **BÜHRLE,**  
**Hans** [DE/DE]; Rehbachstrasse 11, 67117 Limburgerhof  
(DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

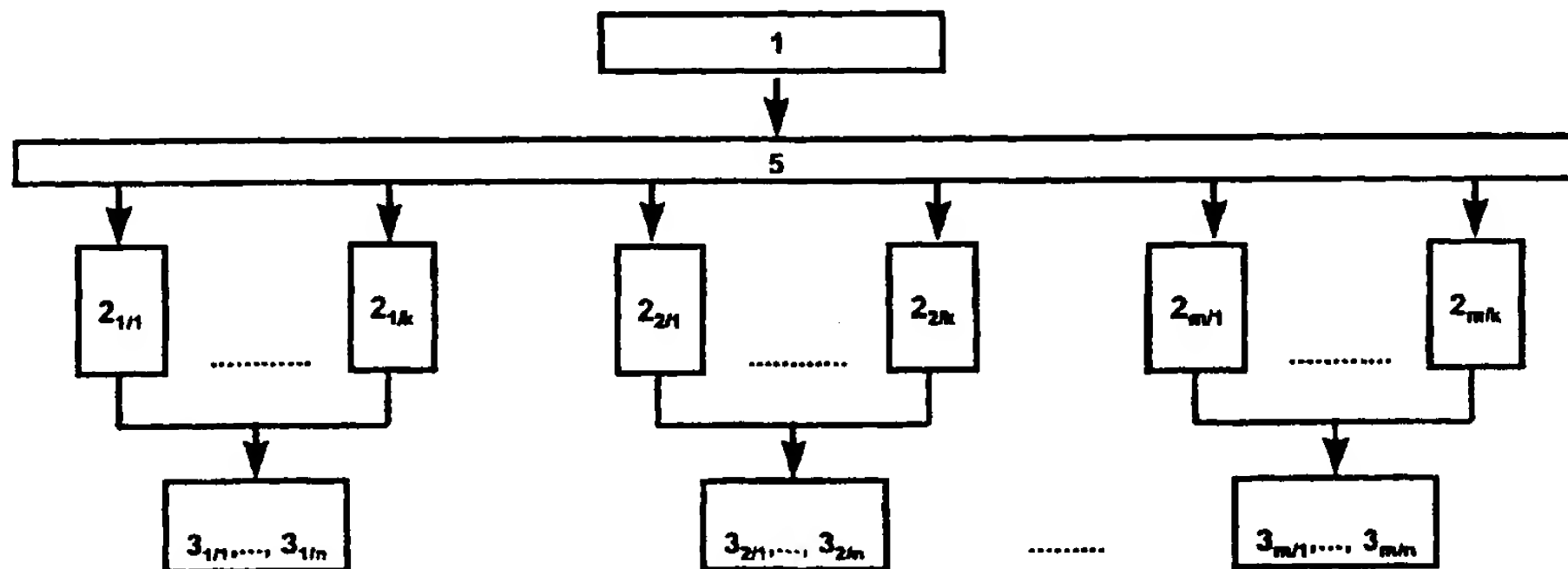
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 60 494.0 15. Dezember 1999 (15.12.1999) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR PRODUCING SOLID SHAPES CONTAINING AN ACTIVE INGREDIENT

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUM HERSTELLEN VON FESTEN WIRKSTOFFHALTIGEN FORMEN



(57) Abstract: The invention relates to a device for producing solid shapes containing an active ingredient from a formulation containing an active ingredient and containing at least one polymer binding agent. The inventive device is provided with at least one extruder (1) for the continuous plastification of said formulation and at least two separated injection units, which are each connected to said extruder (1). Said injection units inject the formulation into at least one moulding tool (3). According to the inventive method for producing solid shapes containing an active ingredient from a formulation containing an active ingredient and containing at least one polymer binding agent, the formulation containing the active ingredient is continuously plastified. The plastified formulation is introduced into an injection unit (2<sub>1</sub>) and the formulation contained in said injection unit (2<sub>1</sub>) is injected into a moulding tool (3). Plastified formulation is also introduced into another injection unit (2<sub>2</sub>). The formulation contained in said other injection moulding unit (2<sub>2</sub>) is injected into said moulding tool (3) or into another moulding tool.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Herstellen von festen wirkstoffhaltigen Formen aus einer wirkstoffhaltigen Formulierung, die mindestens ein polymeres Bindemittel enthält. Die erfindungsgemäße Vorrichtung weist zumindest einen Extruder (1) zum kontinuierlichen Plastifizieren der Formulierung und zumindest zwei getrennt voneinander vorgesehene, jeweils mit dem Extruder (1) verbundene Spritzeinheiten (2) auf, über die die Formulierung in zumindest ein Formwerkzeug (3) einspritzbar ist. Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 01/43943 A1



(74) **Anwälte:** KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Sternwartstrasse 4, 81679 München (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** CA, JP, US.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

**Veröffentlicht:**

— Mit internationalem Recherchenbericht.  
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

zum Herstellen von festen wirkstoffhaltigen Formen aus einer wirkstoffhaltigen Formulierung, die mindestens ein Bindemittel enthält, wird die wirkstoffhaltige Formulierung kontinuierlich plastifiziert, die plastifizierte Formulierung einer Spritzeinheit (2<sub>1</sub>) zugeführt und die in dieser Spritzeinheit (2<sub>1</sub>) befindliche Formulierung in ein Formwerkzeug (3) eingespritzt und plastifizierte Formulierung einer weiteren Spritzgießeinheit (2<sub>2</sub>) zugeführt und die in der weiteren Spritzgießeinheit (2<sub>2</sub>) befindliche Formulierung in das Formwerkzeug (3) oder ein anderes Formwerkzeug eingespritzt.

# Vorrichtung und Verfahren zum Herstellen von festen wirkstoffhaltigen Formen

## 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Herstellen von festen wirkstoffhaltigen Formen aus einer wirkstoffhaltigen Formulierung, die mindestens ein polymeres Bindemittel ent-  
10 hält, mit zumindest einem Extruder zum kontinuierlichen Plastifizieren der Formulierung. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zum Herstellen von festen wirkstoffhaltigen Formen aus einer solchen Formulierung.

15 Herkömmlicherweise werden die oben beschriebenen festen pharmazeutischen Formen dadurch hergestellt, daß zunächst eine wirkstoffhaltige Formulierung mittels eines Schmelzextrusionsverfahrens bereitgestellt wird und danach die Formgebung erfolgt. Bei der Formgebung werden die festen Formen aus der mit der Extrusion  
20 erhaltenen wirkstoffhaltigen Schmelze beispielsweise mittels gegenläufig rotierenden Kalandrwalzen gebildet. Eine derartige Vorrichtung ist in der WO 97/15268 beschrieben.

Des weiteren werden in der Kunststofftechnik Formen durch Spritz-  
25 guß hergestellt. Diese aus der Kunststoffverarbeitung bekannten Vorrichtungen und Verfahren lassen sich jedoch nicht ohne weiteres zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Formen einsetzen. Im Gegensatz zum kontinuierlich ablaufenden Verfahren beim Einsatz der Kalandrierung muß nämlich beim Einsatz des Spritzgußverfahrens ein Teil des Prozeßschrittes diskontinuierlich erfolgen, da  
30 die Schmelze unter hohem Druck in ausgeformte Hohlkörper gedrückt wird und dort erkalten muß, bevor die Kavitäten des Formwerkzeugs erneut mit neuer Schmelze beschickt werden können. Dies wirkt sich nachteilig auf die Herstellung von wirkstoffhaltigen Formen  
35 aus, da die Verweilzeiten der wirkstoffhaltigen Schmelze bei den zur Schmelzerzeugung notwendigen hohen Temperaturen sehr viel länger sind, als im Fall des Kalandrierverfahrens, bei dem die Schmelze kontinuierlich ohne Unterbrechung in den Formkalandr gefördert wird. Die langen Verweilzeiten der Schmelze im Extruder  
40 bis zur Abkühlung in den Formkavitäten führen im Fall empfindlicher Wirkstoffe zur Bildung erheblicher Anteile von Zersetzungsprodukten, die bei wirkstoffhaltigen Formen nicht auftreten dürfen.

45 In der EP 240 904 B1 wird bei einem Verfahren zur Herstellung von festen wirkstoffhaltigen Formen auf die Spritzgußtechnik hingewiesen, jedoch werden dort keine näheren Angaben dazu gemacht,

wie eine Vorrichtung oder ein Verfahren im Einzelnen ausgebildet sein könnten, mit denen die vorstehenden Nachteile vermieden werden können.

- 5 Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Herstellen von festen wirkstoffhaltigen Formen anzugeben, bei denen die Spritzgußtechnik benutzt wird, jedoch die damit verbundenen Nachteile vermieden werden.
- 10 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine Vorrichtung gemäß Anspruch 1 und ein Verfahren gemäß Anspruch 15 gelöst, wobei sich vorteilhafte Ausgestaltungen aus den Unteransprüchen ergeben.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist durch zumindest zwei ge-  
15 trennt voneinander vorgesehene, jeweils mit dem Extruder verbundene Spritzeinheiten gekennzeichnet, über die die Formulierung in zumindest ein Formwerkzeug einspritzbar ist.

- Das Bereitstellen von zumindest zwei getrennt voneinander vorge-  
20 sehenen Spritzeinheiten gemäß der erfindungsgemäßen Vorrichtung verhindert vorteilhafterweise, daß die wirkstoffhaltige Formulierung zu lange im Extruder verbleibt, in dem zur Plastifizierung der Formulierung so hohe Temperaturen herrschen, daß bei längeren Verweilzeiten der Formulierung in dem Extruder Zersetzungspro-  
25 dukte gebildet werden. Die plastifizierte wirkstoffhaltige Formulierung kann bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung sehr viel schneller in eine Spritzeinheiten gelangen, da immer die Spritzgießeinheit beschickt werden kann, die gerade keine Formulierung in ein Formwerkzeug einspritzt. Die erfindungsgemäße Vorrichtung  
30 verbindet somit den kontinuierlich betreibbaren Extruder mit mehreren diskontinuierlich arbeitenden Spritzeinheiten, wobei die sich aus den Diskontinuitäten ergebenden Nachteile vermieden werden. Hierdurch wird des weiteren die Herstellungsrate der wirkstoffhaltigen Formen erhöht. Insbesondere beim Spritzgießen  
35 von wirkstoffhaltigen Formen mit kurzer Abkühlzeit und hohen Schußgewichten bzw. hohen Stückzahlen, wie z.B. bei Tabletten, kann die Effizienz, mit der die wirkstoffhaltigen Formen hergestellt werden, erheblich gesteigert werden. Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung können sehr hohe Produktionsraten von bis zu  
40 400.000 wirkstoffhaltigen Formen pro Stunde erreicht werden. Übliche Produktionsraten der erfindungsgemäßen Vorrichtung liegen über 50.000 Stück pro Stunde und vorteilhafterweise zwischen 100.000 und 300.000 Stück pro Stunde. Die Massen der wirkstoffhaltigen Formen liegen dabei üblicherweise zwischen 50 und 2000  
45 mg, meist jedoch zwischen 150 und 1300 mg.

Des weiteren wird bei einem kontinuierlich betreibbaren Extruder die Schmelzequalität im Vergleich zu einem nur diskontinuierlich betreibbaren Extruder erhöht, da die Plastifizierungsbedingungen, wie die Schneckendrehzahl des Extruders, die Temperatur, die plastifizierende Schneckenlänge und der Durchsatz, konstant bleiben.

In einer vorteilhaften Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung kann zumindest eine Spritzeinheit mit mehreren, parallel geschalteten Formwerkzeugen in Verbindung stehen, in die die Formulierung gleichzeitig einspritzbar ist. Des weiteren kann zumindest eine Spritzeinheit mit mehreren, einzeln an die Spritzeinheit ankoppelbaren Formwerkzeugen in Verbindung stehen, in die die Formulierung nacheinander einspritzbar ist. Ferner können mehrere Spritzeinheiten wechselweise an ein Formwerkzeug ankoppelbar sein. Ist die Schmelzeplastifizierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt kann durch diese Ausgestaltung vorteilhafterweise die Herstellungsrate der wirkstoffhaltigen Form erhöht werden.

Ist der Spritzgießvorgang der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, z.B. bei der Herstellung von kleinen wirkstoffhaltigen Formen mit langen Abkühlzeiten kann das Vorsehen von mehreren Formwerkzeugen pro Spritzeinheit die Herstellrate erhöhen.

In einer weiteren Ausgestaltung ist das oder sind die Formwerkzeuge als Etagenwerkzeuge mit jeweils mehreren Einzelwerkzeugen ausgebildet. Auch bei dieser Ausgestaltung kann vorteilhafterweise die Herstellungsrate erhöht werden, wenn kleine wirkstoffhaltige Formen mit verhältnismäßig langen Abkühlzeiten hergestellt werden sollen.

In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausgestaltung entspricht jeweils das Volumen eines Zylinder einer Spritzeinheit dem Volumen des Formwerkzeugs oder der Formwerkzeuge, in die die Formulierung von der jeweiligen Spritzeinheit einspritzbar ist.

Da bei dieser Ausgestaltung bei jedem Einspritzvorgang die gesamte in der Spritzeinheit befindliche Formulierung ausgestoßen wird, wird vorteilhafterweise vermieden, daß eine heiße wirkstoffhaltige Formulierung zu lange in einer Spritzeinheit verbleibt, so daß sich entweder der Wirkstoff oder das polymere Bindemittel zersetzen kann. Des weiteren wird hierdurch die Zeitdauer zwischen dem Füllen des Zylinders und dem Einspritzen in das Formwerkzeug so kurz wie möglich gehalten.

In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausgestaltung ist zwischen dem Extruder und den Spritzeinheiten eine Speichereinheit vorgesehen zum Zwischenspeichern der von dem Extruder kontinuierlich

erzeugten Formulierung und zum Weiterleiten der Formulierung an die diskontinuierlich betriebenen Spritzeinheiten. Zwar wird durch diese Ausgestaltung die Zeit vom Extrudieren bis zum Einspritzvorgang etwas verlängert, jedoch kann auf diese Weise in jedem Fall der kontinuierliche Betrieb des Extruders sichergestellt werden. Durch die kontinuierliche Fahrweise werden die Eigenschaften der plastifizierten Formulierung verbessert.

Durch die Verwendung einer Speichereinheit ist es außerdem möglich, den kontinuierlich arbeitenden Extruder mit nur einer diskontinuierlichen Spritzeinheit zu verbinden, da der Zwischenspeicher den Extruder und die Spritzeinheit entkoppelt. Durch die Entkopplung ist eine kontinuierliche Plastifizierung im Extruder möglich.

In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausgestaltung ist zwischen dem Extruder und den Spritzeinheiten ein Verteilerventil vorgesehen, dem die von dem Extruder plastifizierte Formulierung zuführbar ist und über das die zugeführte Formulierung auf die Spritzeinheiten verteilbar ist. Durch das Vorsehen des Verteilerventils wird die Entkopplung von einem kontinuierlich betriebenen Extruder von den diskontinuierlich betriebenen Spritzeinheiten gewährleistet.

In einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung weist diese mehrere Extruder zum kontinuierlichen Plastifizieren unterschiedlicher Massen auf, wobei zumindest eine Masse die wirkstoffhaltige Formulierung ist und wobei die mehreren Extruder jeweils mit einer oder mehreren Spritzeinheiten in Verbindung stehen und ein Formwerkzeug mit zumindest zwei Spritzeinheiten in Verbindung steht, denen Massen von verschiedenen Extrudern zuführbar sind. Vorteilhafterweise ist in diesem Fall das Formwerkzeug als Negativform einer herzustellenden wirkstoffhaltigen Form ausgebildet, wobei die wirkstoffhaltige Form im Wesentlichen die Form einer halben Kugel mit Hohlraum oder eines halben Hohlzylinders besitzt. Ferner können in diesem Fall dem Formwerkzeug die Massen der Spritzeinheiten so zuführbar sein, dass bei der hergestellten Form der Wirkstoff nur über die Oberfläche der Innenwandung der Hohlkugel bzw. des Hohlzylinders abgebbar ist.

Durch diese Ausführungsform ist ein Mehrkomponentenspritzguß möglich. Dabei kann z.B. eine Form aus zwei oder mehr verschiedenen wirkstoffhaltigen Formulierungen, die einen oder mehrere Wirkstoff(e) enthalten, gebildet werden, wobei nacheinander Schichten mit verschiedenen Formulierungen gebildet werden können. Auf diese Weise ist es z.B. möglich, wirkstoffhaltige Formen mit einem mehrphasigen Freisetzungsprofil oder einem Freisetzungsprofil



0. Ordnung herzustellen, wobei letzteres von besonderem Interesse ist. Während bei konventionellen wirkstoffhaltigen Formen wie z.B. Tabletten aufgrund der Oberflächenreduzierung mit zunehmender Auflösung der Form die im wesentlichen von der Oberfläche der
- 5 Form abhängige Wirkstoffabgabe pro Zeiteinheit abnimmt (Wirkstofffreigabe nicht 0. Ordnung), können über den Mehrkomponenten-Spritzguss Formen hergestellt werden, die aufgrund der Konstanz der wirkstoffabgebenden Oberfläche eine konstante Wirkstofffreigabe pro Zeiteinheit besitzen (Wirkstofffreigabe 0. Ordnung).
- 10 Formen, die eine Wirkstoff-Freigabe 0. Ordnung aufweisen, sind bereits von W.D. Rhine et al., in "Controlled Release of Bioactive Materials", Academic Press, 1980, ISBN 0-12-074450-3 beschrieben worden.
- 15 Mit dem Mehrkomponenten-Spritzguss ist weiterhin ein direktes Beschichten der wirkstoffhaltigen Formen mit verschiedenen Formulierungen möglich, wobei diese Formulierungen auch Wirkstoffe enthalten können.
- 20 In einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist der oder sind die Extruder Doppelschneckenextruder. Als Doppelschneckenextruder werden hier Extruder mit zwei nebeneinander liegenden Schnecken bezeichnet, die in entgegengesetzter oder gleicher Drehrichtung rotieren. Vorteilhaft an der Verwendung von
- 25 Doppelschneckenextrudern im Vergleich zu Einschneckenextrudern ist, daß diese sich besonders gut zur Verarbeitung der wirkstoffhaltigen Ausgangsstoffe eignen. Diese Ausgangsstoffe oder Stoffgemische für wirkstoffhaltige Formen sind nahezu ausschließlich pulverförmig, was zu einer erheblich niedrigeren Schüttdichte im
- 30 Vergleich zu derjenigen bei Kunststoffgranulaten führt. Dies führt zu Problemen bei der Befüllung, falls in der Kunststoffverarbeitung verwendete Extruder zur Herstellung der wirkstoffhaltigen Formen verwendet werden. Doppelschneckenextruder besitzen beim Einziehen pulverförmiger Stoffgemische mit niedrigen Dichten
- 35 wesentlich bessere Eigenschaften als Einschneckenextruder. Dies führt zu einem erheblich besseren Schmelzefluß in dem Extruder. Des weiteren ist es bei der Verwendung von Einschneckenextrudern erforderlich, die aufzuschmelzende, wirkstoffhaltige Formulierung zuvor zu granulieren, um die Schüttdichte zu erhöhen. Dies ist
- 40 bei der Verwendung von Doppelschneckenextrudern vorteilhafterweise nicht mehr erforderlich.
- Als Spritzgießeinheiten werden vorteilhafterweise zumindest teilweise Kolbeneinspritzeinheiten verwendet. Bei derartigen Kolbeneinspritzeinheiten kann besser als bei Schneckeneinspritzeinheiten gewährleistet werden, daß nach dem Einspritzvorgang keine



wirkstoffhaltige Formulierung im Kolben verbleibt und sich dabei der Wirkstoff oder das polymere Bindemittel zersetzt.

In einer weiteren bevorzugten erfindungsmäßen Ausführungsform  
5 werden die Spritzeinheiten und die Formwerkzeuge über temperatur-  
steuerbare oder temperaturegelbare Heißkanalsysteme verbunden.  
Der Einsatz von Heißkanalsystemen besitzt den Vorteil, daß die  
plastifizierte Masse nur in den eigentlichen Formkavitäten der  
Spritzgußform erstarrt, nicht aber in den Schmelzeverteilerkanä-  
10 len. Auf diese Weise kann besonders beim Spritzen kleiner Formen  
die Ausbeute erheblich vergrößert werden, da der sonst anfallen-  
den Anguß entfällt und somit die Herstellung nahezu ausschussfrei  
ist. Ein weiterer Vorteil ist eine Verkürzung der Zykluszeit und  
somit eine Steigerung der Produktionsraten, da die meist zyklus-  
15 zeitbestimmende Abkühlung der Angüsse entfällt.

Für eine wirtschaftliche Herstellung wirkstoffhaltiger Formen mit  
Hilfe des Spritzgusses spielt die Heißkanaltechnik eine wichtige  
Rolle, da durch deren Verwendung der Ausschuss an den meist teu-  
20 ren Wirkstoffen auf ein Minimum reduziert und aufgrund des feh-  
lenden Angusses die Zykluszeit merkbar verkürzt werden kann, was  
eine Steigerung der Produktionsraten mit sich bringt.

Die Heißkanalsysteme bestehen aus einem Verteilerbereich und  
25 Heißkanaldüsen, die Einspritzkanäle zum Einspritzen der Massen in  
die Kavitäten des Formwerkzeugs enthalten. Für die Herstellung  
wirkstoffhaltiger Formen werden an den Heißkanalsystemen bevor-  
zugt Temperaturen zwischen 50 und 250°C, besonders bevorzugt zwi-  
schen 100 und 200°C eingestellt.

30 Die Temperatursteuerung oder -regelung des Heißkanals kann mit-  
tels eines Fluids oder einer Elektroheizung erfolgen, wobei im  
letzteren Fall vorteilhafterweise eine Gegenkühlung vorgesehen  
wird.

35 Unabhängig von der Verwendung eines Heißkanalsystems können des  
weiteren auch die in der Regel elektrobeheizten Spritzeinheiten,  
die Auslaßöffnung des Extruders und/oder das Verteilerventil über  
eine Fluidtemperierung temperatursteuerbar oder -regelbar sein.

40 Bei Vorrichtungen zum Herstellen von festen wirkstoffhaltigen  
Formen aus einer wirkstoffhaltigen Formulierung, in der die  
Spritzgußtechnik Anwendung findet, tritt das Problem auf, daß es  
beim Plastifizieren der Formulierung und beim Einspritzen dieser  
45 in ein Formwerkzeug zu Temperaturerhöhungen kommen kann, die die  
wirkstoffhaltige Formulierung schädigen. Die wirkstoffhaltige  
Formulierung wird im Extruder durch den Plastifizierungsvorgang er-

hitzt und über die Spritzeinheit in das Formwerkzeug eingespritzt. Dabei wird die Temperatur der Formulierung durch Kompression und durch den Einströmvorgang aufgrund innerer Reibung erhöht. Diesen nachteiligen Temperaturerhöhungen können durch das  
5 Vorsehen einer Temperatursteuerung und -regelung gemäß der erfindungsgemäßen Vorrichtung entgegengewirkt werden.

Wird eine elektrische Temperatursteuerung und -regelung verwendet, kann eine Überhitzung der Formulierung aufgrund von Kompression bzw. innere Reibung während des Einspritzvorganges durch die  
10 Installation einer Gegenkühlung verhindert werden.

Besonders wirkungsvoll ist die Temperatursteuerung und -regelung durch eine Fluidtemperierung, da sowohl die Überhitzung der Formulierung durch Kompression und innere Reibung als auch die bei  
15 elektrischen Heizsystemen auftretende lokale Überhitzung der Formulierung aufgrund des im Gegensatz zu elektrischen Heizsystemen gleichmäßigeren Wärmeübergangs zwischen Fluid und Formulierung verhindert werden können.

20 Erfindungsgemäß kann die vorstehend beschriebene Vorrichtung insbesondere zur Erzeugung von wirkstoffhaltigen Formen mit einer Wirkstoff-Freisetzung 0. Ordnung verwendet werden. Des weiteren kann sie zur Erzeugung von wirkstoffhaltigen Formen mit einem  
25 mehrphasigen Freisetzungsprofil verwendet werden.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zum Herstellen von festen wirkstoffhaltigen Formen aus einer wirkstoffhaltigen Formulierung, die mindestens ein polymeres Bindemittel enthält, wird die  
30 wirkstoffhaltige Formulierung kontinuierlich plastifiziert, die plastifizierte Formulierung einer Spritzeinheit zugeführt und von dort in ein Formwerkzeug eingespritzt. Des weiteren wird die plastifizierte Formulierung einer weiteren Spritzeinheit zugeführt und von dort in ein Formwerkzeug eingespritzt. Die verschiedenen  
35 Spritzeinheiten können die Formulierung nacheinander in dasselbe Formwerkzeug oder in verschiedene Formwerkzeuge einspritzen. Vorteilhafterweise entspricht das einer Spritzeinheit zugeführte Formulierungsvolumen dem in das Formwerkzeug eingespritzte Volumen.

40 In einer Ausbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die plastifizierte Formulierung zwischengespeichert und danach einer Spritzeinheit zugeführt.

45 In einer weiteren Ausgestaltung können in ein Formwerkzeug unterschiedliche Massen eingespritzt werden, wobei zumindest eine Masse eine wirkstoffhaltige Formulierung enthält. Ferner können

vor dem Einspritzen zwei Folien in das Formwerkzeug eingelegt werden, zwischen die die Formulierung eingespritzt wird.

Die wirkstoffhaltige Formulierung kann vor dem Einspritzen, beispielsweise beim Plastifizieren, ferner gemischt und/oder homogenisiert werden. Des weiteren kann die Temperatur der Formulierung beim Einspritzen, beim Plastifizieren, beim Zuführen und/oder beim Zwischenspeichern gesteuert oder geregelt werden.

- 10 Erfindungsgemäß wird für die Herstellung der wirkstoffhaltigen Form ein geeignetes polymeres Bindemittel verwendet. Das Bindemittel kann in Wasser quellbar oder wasserlöslich sein.

Erfindungsgemäß brauchbare Bindemittel sind Polyvinylactame, insbesondere Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymere von Vinylactamen, wie N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylpiperidon und N-Vinyl-ε-caprolactam, aber insbesondere N-Vinylpyrrolidon, mit (Meth)acrylsäure, (Meth)acrylsäureestern, Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate, Copolymerisate von Dimethylaminoethylacrylaten und Methacrylestern (z.B. Eudragit-Typen), Polyalkylenglykole, wie Polypropylenglykole und Polyethylenglykole (z.B. Polyethylenglykol 6000), Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, und Mannane, insbesondere Galactomannane.

- 35 Brauchbar sind auch Gelatine und bioabbaubare Polymere, wie Polyhydroxyalkanoate, z.B. Polyhydroxybuttersäure, Polymilchsäure, Polyaminosäuren, z.B. Polylysin, Polyasparagin, Polydioxane und Polypeptide.

- 40 Bevorzugte polymere Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate von N-Vinylactamen, insbesondere N-Vinylpyrrolidon, und Vinylestern, Copolymerisate von N-Vinylactamen, insbesondere N-Vinylpyrrolidon, mit (Meth)acrylsäureestern, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate, Polymethacrylate, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen.

Vorteilhaft am erfindungsgemäßen Verfahren ist, dass es sich für Bindemittel sehr unterschiedlicher Viskosität eignet, beispielsweise für Bindemittel mit K-Werten (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), S. 58-64 und 71-74) zwischen 10 und 100, 5 insbesondere zwischen 20 und 100. Insbesondere kommen die Vorteile dieses Verfahrens zum Tragen bei Bindemitteln, die einen K-Wert von > 45 und bevorzugt von > 50 aufweisen.

Die Formulierung kann neben dem polymeren Bindemittel übliche Zusätze 10 enthalten, wie Weichmacher, galenische Hilfsstoffe, wie Schmiermittel, Trennmittel, Fließmittel, Farbstoffe, Stabilisatoren etc.

Beispiele für derartige Weichmacher sind:

- 15 langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrit, Hexanole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Polyethylen-propylenglykole, Silicone, aromatische
- 20 Carbonsäureester (z.B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoessäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z.B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder
- 25 Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im Allgemeinen 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

- Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu
- 30 100 Gew.-% bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z.B. Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20
- 35 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

- Schmiermittel und Trennmittel wie Magnesium-, Aluminium- und Calciumstearat, Talkum und Silicone, sowie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei
- 40 Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C<sub>12</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>16</sub>- und C<sub>18</sub>-Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft
- 45 alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäu-

reotypen ab. Die Gesamtmenge an Schmier- und Trennmitteln beträgt vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

- 5 Fließmittel, z.B., Aerosil, in einer Menge von 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

- Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische  
10 Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches bevorzugt sind;

- Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydro-  
15 peroxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

- Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Formtrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z.B. H. Sucker  
20 et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

- Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem Wirkstoff zu verste-  
25 hen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetraacetat, Polymere wie z.B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure,  
30 Gallensäuren, Sterine und andere wie z.B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, (1986), 69-88 angegeben.

- Als Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe beispielsweise  
35 K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, (1989), 98-101).

Einzige Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

- 40 Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer biologischen Wirkung, wie z.B. pharmazeutische Wirkstoffe, aber auch Vitamine und Mineralstoffe, sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide.

- 45 Die Wirkstoffe dürfen sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht wesentlich zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosisseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freiset-

zungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, dass sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,001 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z.B. Adenin, Cholin, Pantothersäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoesäure, myo-Inosit und Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika und Impfstoffe.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe bzw. der pharmakologisch aktiven Salze davon geeignet:

- 20 Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Alprazolam, Alfalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid,
- 25 Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoessäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefalexin, Cefadroxil, Cefazolin,
- 30 Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Selegilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlor-pheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävulansäure, Clomipramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin,
- 35 Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyrone, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Doxycyclin, Enalapril,
- 40 Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil,
- 45 Gentamicin, Gingko Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon,



- Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotretinoin, Itraconazol, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labetalol, Lactulose,
- 5 Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Imipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol,
- 10 Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -Kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin,
- 15 Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Pentoxifyllin, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon,
- 20 Prednison, Bromocriptin, Propafenon, Propranolol, Proxyphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol,
- 25 Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E,
- 30 Folsäure, Zidovudin.

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin, Captopril,

35 Omeprazol, Ranitidin, Tramadol, Cyclosporin, Trandolapril und Peptidtherapeutika.

Im Einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen. Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, bei-

40 spielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lösungen von Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

Vorzugsweise liegt die Masse der hergestellten wirkstoffhaltigen

45 Formen zwischen 50 mg und 2000 mg, besonders bevorzugt zwischen 150 mg und 1300 mg.



Das erfindungsgemäße Verfahren weist dieselben Vorteile wie die erfindungsgemäße Vorrichtung auf. Insbesondere ist es bei dem erfindungsgemäßen Verfahren möglich, die wirkstoffhaltige Formulierung kontinuierlich zu plastifizieren und gleichzeitig die wirkstoffhaltige Form durch einen Einspritzvorgang zu erzeugen. Dies wird dadurch ermöglicht, daß die plastifizierte Formulierung nicht direkt in ein Formwerkzeug eingespritzt wird oder nur einer Spritzeinheit zugeführt wird, sondern zumindest zwei Spritzeinheiten.

10

Die Erfindung wird nun anhand von Ausführungsbeispielen unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen näher erläutert.

15

Figur 1 zeigt eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung,

Figur 2 zeigt eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung, bei der eine Speichereinheit 4 zwischen dem Extruder 1 und der Spritzeinheit 2 angeordnet ist,

20

Figur 3 zeigt die in Figur 1 gezeigte Ausführungsform in einer allgemeineren Ausgestaltung,

25

Figur 4 zeigt eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung,

Figur 4a zeigt Wirkstofffreisetzungsprofile 0. Ordnung und nicht 0. Ordnung,

30 Figur 5 zeigt ein Beispiel eines Heißkanalsystems und

Figur 6 zeigt eine PVT-Messung einer Verapamil-Rezeptur.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung dient der Herstellung von festen wirkstoffhaltigen Formen, die eine wirkstoffhaltige Formulierung enthalten, die mindestens ein geeignetes, z.B. wasserlösliches oder in Wasser quellbares polymeres Bindemittel enthält. Die Ausgangsstoffe der Formulierung werden beispielsweise als pulverförmige Stoffe bzw. Stoffgemische einem Extruder 1 zugeführt. In den Extruder wird die eingefüllte Formulierung kontinuierlich plastifiziert, d.h. in einen hinreichend fließfähigen Zustand überführt. Normalerweise erfolgt dies über eine Erwärmung der in dem Extruder 1 enthaltenen Formulierung. Des weiteren werden die Ausgangsstoffe in dem Extruder 1 gemischt und homogenisiert.

45

Der Extruder 1 kann beispielsweise ein Doppelschneckenextruder sein, der zwei nebeneinanderliegende Schnecken aufweist, die in entgegengesetzter oder gleicher Drehrichtung rotieren. Ferner kann der Extruder 1 auch ein Mehrschneckenextruder, ein Knetter, 5 ein Doppel- oder Mehrschneckenextruder mit Schmelzpumpe, ein Doppel- oder Mehrschneckenextruder mit Entgasungseinrichtung oder ein Planetwalzenextruder sein. Unter Umständen wäre auch die Verwendung eines Einschneckenextruders möglich, wobei in diesem Fall jedoch Pulvermischungen nur eingeschränkt verarbeitet werden können. 10 nen.

Mit dem Extruder 1 sind in der in Figur 1 gezeigten Ausführungsform zwei getrennt voneinander vorgesehene Spritzgießeinheiten  $2_1$  und  $2_2$  verbunden, so daß die plastifizierte Formulierung von dem 15 Extruder 1 in die Spritzeinheiten  $2_1$  und  $2_2$  gelangt. Vorteilhafterweise erfolgt die Beschickung der Spritzeinheiten  $2_1$  und  $2_2$  über ein Zweiwegeventil 5, dem die plastifizierte Formulierung von dem Extruder 1 zugeführt wird und das die plastifizierte Formulierung auf die beiden Spritzeinheiten  $2_1$  und  $2_2$  verteilt. Dabei 20 kann je nach weiterer Ausgestaltung der Vorrichtung die Beschickung der Spritzeinheiten 2 gleichzeitig erfolgen oder wechselweise. Das Verteilerventil 5 sollte möglichst kurze Schaltzeiten besitzen.

25 Die Spritzeinheiten 2 sind in der hier beschriebenen Ausführungsform Kolbeneinspritzeinheiten. Bei einer Kolbeneinspritzeinheit befindet sich ein Spritzkolben innerhalb eines Spritzzylinders. Der Spritzkolben drückt gegen die in dem Spritzzylinder befindliche plastifizierte Formulierung, so daß diese durch die Ausgangs- 30 öffnung der Spritzeinheit 2 austritt und in ein Formwerkzeug gelangen kann.

Vorteilhafterweise entspricht das Volumen des Zylinders einer Spritzeinheit 2 dem Volumen des mit der Spritzeinheit 2 zu beschickenden Formwerkzeugs 3 oder, falls bei einem Spritzvorgang 35 mehrere Formwerkzeuge 3 beschickt werden sollen, dem Volumen dieser Formwerkzeuge 3. Dies bedeutet, daß sich nach jedem Spritzvorgang keine wirkstoffhaltige Formulierung mehr in der Spritzeinheit 2 befindet.

40 Jede Spritzeinheit 2 kann ein bestimmtes Formulierungsvolumen in zumindest ein Formwerkzeug 3 einspritzen. In der in Figur 1 gezeigten Ausführungsform ist für die Spritzeinheiten  $2_1$  und  $2_2$  jeweils ein Formwerkzeug  $3_1$  und  $3_2$  vorgesehen. In diesem Fall kann 45 über das Verteilerventil 5 die plastifizierte Formulierung zunächst in die Spritzeinheit  $2_1$  gelangen. Ist die Spritzeinheit  $2_1$  vollständig gefüllt, kann die von dem Extruder 1 kontinuierlich

erzeugte plastifizierte Formulierung über das Verteilerventil 5 in die zweite Spritzeinheit 2<sub>2</sub> gelangen. Währenddessen spritzt die erste Spritzeinheit 2<sub>1</sub> die in ihr enthaltene Formulierung in das Formwerkzeug 3<sub>1</sub> ein. Wenn der Einspritzvorgang der ersten Spritzeinheit 2<sub>1</sub> abgeschlossen ist, d.h. wenn die erste Spritzeinheit 2<sub>1</sub> erneut ein bestimmtes Formulierungsvolumen aufnehmen kann, ist vorteilhafterweise das Befüllen der zweiten Spritzeinheit 2<sub>2</sub> gerade abgeschlossen, so daß direkt daran anschließend erneut die erste Spritzeinheit 2<sub>1</sub> gefüllt werden kann.

10

Demgemäß ist es möglich, daß der Extruder 1 kontinuierlich betrieben wird und über das Verteilerventil 5 von den nur diskontinuierlich arbeitenden Spritzeinheiten 2 entkoppelt ist.

15 In einer weiteren Ausgestaltung besteht das zu einer Spritzeinheit 2 gehörende Formwerkzeug 3 aus mehreren parallel geschalteten Einzelwerkzeugen 3<sub>1</sub> bis 3<sub>n</sub>. Bei einem Einspritzvorgang wird die Formulierung von der Spritzeinheit 2 gleichzeitig in die parallel geschalteten Einzelformwerkzeuge 3<sub>1</sub> bis 3<sub>n</sub> eingespritzt.

20 Des weiteren ist es möglich, daß das Formwerkzeug aus mehreren, einzeln an die Spritzeinheit 2 ankoppelbaren Formwerkzeugen 3<sub>1</sub> bis 3<sub>n</sub> besteht, in die die Formulierung nacheinander eingespritzt werden kann. Hierzu ist vorteilhafterweise eine automatisch betriebene Austauschvorrichtung vorgesehen, die die einzelnen Formwerkzeuge 3<sub>1</sub> bis 3<sub>n</sub> nacheinander an die ihnen zugeordnete Spritzeinheit 2 ankoppelt.

30 Ferner ist es möglich, daß für mehrere Spritzeinheiten 2 jeweils ein Formwerkzeug 3 vorgesehen ist, das wechselweise an die Spritzeinheiten 2 ankoppelbar ist. Diese Ausgestaltung sollte dann verwendet werden, wenn die Schmelzeplastifizierung in dem Extruder 1 der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.

Figur 3 zeigt eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen 35 Gerätes, die eine Verallgemeinerung der in Figur 1 gezeigten Ausführungsform ist. Bei dieser Ausführungsform ist der Extruder 1 mit einem m×k-fachen Verteilerventil 5 verbunden. Dieses Verteilerventil 5 verteilt die in dem Extruder 1 kontinuierlich erzeugte Formulierung auf m×k Spritzgießeinheiten 2. In Figur 3 40 sind die Spritzeinheiten 2 so bezeichnet, daß der Index k die Menge der Spritzeinheiten 2 angibt, die ein Formwerkzeug 3 oder eine Gruppe von Formwerkzeugen beschicken. Der Index m gibt die Anzahl der Gruppen von Spritzeinheiten an, welche die m Formwerkzeuge 3 oder Gruppen von Formwerkzeugen beschicken. Ferner bezeichnet der Index n wieviele Werkzeuge 3 innerhalb einer Gruppe 45 von Werkzeugen einer Gruppe von Spritzgießeinheiten 2 mit gegebenem Index m zugeordnet sind. Selbstverständlich sind die Indizes

m, k, n ganzzahlig und größer 1. Des weiteren gilt für diese Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung, daß  $m + k > 2$  immer erfüllt ist. Dies bedeutet, daß zumindest zwei Spritzgießeinheiten 2 vorgesehen sein müssen.

5

Bei dieser allgemeineren Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Gerätes kann das  $m \otimes k$ -fache Verteilerventil 5 wie bei der in Bezug auf Figur 1 erläuterten Ausführungsform die Spritzeinheiten 2 nacheinander befüllen. Des weiteren ist es jedoch auch möglich, 10 daß alle Spritzeinheiten 2 oder speziell ausgewählte Mengen dieser Spritzeinheiten 2 gleichzeitig befüllt werden. Welche Weise der Befüllung gewählt wird, hängt beispielsweise von der Geschwindigkeit ab, mit der der Extruder 1 die Formulierung plastifiziert, wie groß des Volumen der in den Formwerkzeugen 3 gebildeten Formen ist und wie schnell die Formulierung in den Formwerkzeugen 3 abkühlt. 15

Eine weitere Ausbildung der zuvor erläuterten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Gerätes ist in Figur 2 gezeigt. Bei dieser 20 Ausgestaltung ist bei der Verbindung des Extruders 1 zu einer oder mehreren Spritzgießeinheit(en) 2 eine Abzweigung vorgesehen, die zu einer Speichereinheit 4 führt. Selbstverständlich kann zusätzlich zwischen dem Extruder 1 und den Spritzeinheiten 2 das Verteilerventil 5 vorgesehen sein. Dies ist jedoch nicht unbedingt erforderlich. Die Speichereinheit 4 dient auch der Entkopplung des vorteilhafterweise kontinuierlich betriebenen Extruders 1 von den nur diskontinuierlich betreibbaren Spritzeinheiten 2. Die Speichereinheit 4 kann die während eines Einspritzvorgangs 25 plastifizierte Formulierung zwischenspeichern und anschließend die zwischengespeicherte Formulierung schonend und schnell an eine oder die Spritzeinheiten 2 weiterleiten. Hierzu weist vorteilhafterweise die Speichereinheit 4 auch eine Fördereinrichtung auf. 30

Bei einem Spezialfall des in Figur 2 gezeigten Ausführungsbeispiels ist der Index k gleich 1, d.h. es ist ein Extruder 1 mit nur einer Spritzeinheit 2 versehen. In diesem Fall kann, obwohl die Extrusion kontinuierlich erfolgt und die Spritzeinheit 2 diskontinuierlich arbeitet, die Vorrichtung aufgrund der Schmelze- 35 speicherung in der Speichereinheit 4 kontinuierlich betrieben werden. 40

In einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung weist diese mehrere Extruder 1 zum Verarbeiten unterschiedlicher Massen auf, wobei zumindest eine Masse eine wirkstoffhaltige Formulierung ist. Figur 4 zeigt ein Beispiel für diese Ausführungsform mit zwei Extrudern  $1_1$  und  $1_2$ . Beide Extruder  $1_1$  und 45

- 1<sub>2</sub> sind jeweils mit Spritzeinheiten 2<sub>1</sub> bzw. 2<sub>2</sub> verbunden. Ferner sind die Spritzeinheiten 2<sub>1</sub> bzw. 2<sub>2</sub> mit Formwerkzeugen 3 verbunden. Der Aufbau einer zu einem Extruder 1 gehörenden Einheit ist identisch zu dem der vorstehend mit Bezug zu Figur 3 bzw. Figur 2
- 5 erläuterten Ausführungsformen mit einem Extruder 1. Die in Figur 4 gezeigte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, daß ein Formwerkzeug 3 mit zumindest zwei Spritzeinheiten 2<sub>1</sub> und 2<sub>2</sub> in Verbindung steht, denen Massen von verschiedenen Extrudern 1<sub>1</sub> und 1<sub>2</sub> zugeführt werden. Damit kann mit
- 10 einer Vorrichtung gemäß dieser Ausführungsform ein Mehrkomponentenspritzguß durchgeführt werden. Es können somit Mehrkomponenten-Formkörper, wie z.B. direkt magensaftresistent gecoatete Tabletten, mehrfach gecoatete Tabletten, Mehrschichttabletten mit einem z.B. mehrphasigen Freisetzungsprofil oder Formen mit einem
- 15 Freisetzungsprofil 0. Ordnung hergestellt werden. Solche Formen sind dadurch gekennzeichnet, daß die aktive Oberfläche der Form während der Auflösung der Form konstant bleibt und somit auch die freisetzende Wirkstoffmenge pro Zeiteinheit. Ein daraus resultierendes Freisetzungsprofil 0. Ordnung ist in Figur 4a dargestellt.
- 20 Mögliche Formen mit einem Freisetzungsprofil 0. Ordnung wurden bereits von W.D. Rhine et al., in "Controlled Release of Bioactive Materials", Academic Press, 1980, ISBN 0-12-074450-3 beschrieben.
- 25 Die herzustellende wirkstoffhaltige Form kann z.B. im wesentlichen halbkugelförmig mit einer konkaven Vertiefung in der Mitte der planaren Seite der Halbkugel sein (d.h. die Form einer halben Kugel mit Hohlraum haben) oder die Hälfte einer dickwandigen Hohlkugel. Des weiteren kann die herzustellende Form ein halber
- 30 Hohlzylinder sein. Um ein möglichst lineares Freisetzungsprofil zu erhalten, sollten die Formen so durch das Mehrschichtverfahren hergestellt sein, dass der Wirkstoff nur über die Innenwandungen der halben Hohlkörper abgegeben werden kann, wie es im vorstehend erwähnten Artikel von W.D. Rhine et al. beschrieben wurde.
- 35 In einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung der zuvor erläuterten erfindungsgemäßen Vorrichtungen werden die Spritzeinheiten und die Formwerkzeuge über Heißkanalsysteme verbunden, deren Verwendung sowohl eine höhere Ausbeute als auch eine Vergrößerung der
- 40 Produktionsrate mit sich bringt, da der beim konventionellen Spritzguß mit erstarrende und meist die Zykluszeit bestimmende Anguß entfällt. Besonders für Spritzgussprozesse, in denen der prozentuale Anteil des Angusses an der Gesamtmasse sehr hoch ist und dieser aufgrund der mehrfachen thermischen Belastung nicht
- 45 wieder als Rohstoff eingesetzt werden kann und für die große Stückzahlen gefordert werden (z.B. Herstellung von Tabletten) wird durch die Verwendung von Heißkanalsystemen die Wirtschaft-

lichkeit des Prozesses erheblich erhöht. Figur 5 zeigt ein solches Heißkanalsystem. Die plastifizierte Formulierung tritt bei Bezugszeichen 11 in einen Heißkanalverteiler 10 ein und tritt bei 12 aus den Heißkanaldüsen 7 des Heißkanalsystems aus, um in die 5 Formwerkzeuge 3 zu gelangen. In der in Figur 5 gezeigten besonders bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Temperatursteuerung oder -regelung über ein Fluid, das in den Heißkanalverteiler 10 bei Bezugszeichen 8a eintritt und bei Bezugszeichen 8b austritt. Des weiteren tritt das Temperierfluid für die Heißkanaldüsen 7 10 bei Bezugszeichen 9a ein und bei Bezugszeichen 9b aus. Die Formulierung gelangt über die Einspritzkanäle 6, die in den Heißkanaldüsen 7 vorgesehen sind, zu den Formwerkzeugen 3.

Eine Fluidtemperierung des Heißkanalsystems besitzt den Vorteil, 15 daß die durch Kompression und innere Reibung während des Einspritzvorgangs entstehende Wärme sehr gut abgeführt werden kann. Außerdem kann es bei einer Fluidtemperierung im Gegensatz zur elektrischen Beheizung, bei der sich in Bereichen, die jeweils näher zu elektrischen Heizelementen liegen, zu hohe Temperaturen 20 einstellen, zu keiner lokalen Überhitzung der Formulierung und somit zu einer Schädigung der in der Formulierung enthaltenen Wirkstoffe kommen. Aus diesem Grunde ist auch für die Temperatursteuerung oder -regelung der Spritzeinheiten 2, der Auslaßöffnung des Extruders 1 sowie des Verteilerventils 5 die Verwendung einer 25 Fluidtemperierung vorteilhaft.

Erfolgt die Temperatursteuerung oder -regelung des Heißkanalsystems über eine Elektroheizung kann das Heißkanalsystem mit einer geeigneten Gegenkühlung versehen werden, um die aufgrund von 30 Kompression und innerer Reibung entstehende Wärme besser abführen zu können und somit eine Überhitzung und eine eventuelle Schädigung des in der Formulierung enthaltenen Wirkstoffs zu vermeiden.

Durch die Verwendung eines Heißkanalsystems werden die wirkstoffhaltigen Formen nach der Abkühlung ohne die Anhängsel der abgekühlten Formulierung, die im Einspritzkanal verblieben sind, ausgeworfen, da die Formulierung in dem Einspritzkanal 6 durch dessen Temperierung bei einer Temperatur gehalten werden kann, die ein Erstarren der Formulierung und damit eine Verbindung zu der 40 abgekühlten wirkstoffhaltigen Form verhindert.

Wird für das Heißkanalsystem eine Fluidtemperierung bzw. eine Elektrotemperierung mit Gegenkühlung verwendet, kann eine aufgrund von internen Effekten wie z.B. Kompression oder innerer 45 Reibung entstehenden Temperaturerhöhung der Formulierung verhin-



dert werden. Eine solche Temperaturerhöhung kann zu einer Zersetzung von Bestandteilen der wirkstoffhaltigen Formulierung führen.

Wird das Heißkanalsystem mit einer Fluidtemperierung versehen,  
5 kann außerdem eine lokale Überhitzung der Formulierung verhindert werden.

Die Temperatur des erfindungsgemäßen Heißkanalsystems liegt üblicherweise zwischen 50 und 250°C, meist jedoch zwischen 100 und  
10 200°C.

Eine Temperaturerhöhung  $\Delta T$  erfährt die Formulierung durch Kompression. Die Temperaturerhöhung  $\Delta T$  berechnet sich nach folgender Formel:

15

$$\Delta T = \frac{\alpha T}{\rho c_p} \Delta p ,$$

20 wobei  $\alpha$  der isobare Volumenausdehnungskoeffizient,  $T$  die Temperatur der Formulierung,  $\rho$  die Dichte,  $c_p$  die spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck und  $\Delta p$  die plötzliche Druckerhöhung bei einer adiabatischen Kompression bezeichnen. Die Werte für  $\alpha$  und  $\rho$  bei einem bestimmten Verarbeitungsdruck und einer bestimmten  
25 Verarbeitungstemperatur können z.B. pVT-Diagrammen entnommen werden.

Beispiel:

30 Durch die Kompression einer Schmelze bestehend aus 48,0% Verapamil-HCl, 31,5% Hydroxypropylcellulose Typ EF, 17,5% Methylhydroxypropylcellulose Typ V3000 und 3,0% Lecithin von  $1 \cdot 10^5$  Pa auf  $1,4 \cdot 10^8$  Pa erhält man mit  $\alpha = 6,466 \cdot 10^{-4} \text{ K}^{-1}$ ,  $\rho = 1115 \text{ kg/m}^3$  (Werte aus pVT-Diagramm für obige Verapamil-Rezeptur gemäß Figur 6) und  
35  $c_p = 2406 \text{ J kg}^{-1} \text{ K}^{-1}$  bei einer Verarbeitungstemperatur von  $T = 126^\circ\text{C}$  eine Erhöhung der Schmelzetemperatur von  $\Delta \bar{T} = 13,5^\circ\text{C}$ .

Eine weitere Temperaturerhöhung erfährt die plastifizierte Formulierung durch Strömungsvorgänge während des Einströmens in die  
40 Kavitäten des Formwerkzeugs aufgrund innerer Reibung. Bei Vernachlässigung des Wärmeaustauschs über die Wandungen des Schmelze-Verteilersystems berechnet sich die mittlere Temperaturerhöhung  $\Delta \bar{T}$  im Düse-Angußsystem DA zu

45



$$\Delta \bar{T} = \frac{\Delta p_{DA}}{\rho c_p}$$

5

Beispiel:

Bei Verarbeitung der oben bereits aufgeführten Verapamil-Rezeptur erhält man mit der obigen Formel für eine Verarbeitungstemperatur  
10 von  $T = 126^\circ\text{C}$  und  $\Delta p_{DA} = 1,399 \cdot 10^8 \text{ Pa}$ ,  $\rho = 1115 \text{ kg/m}^3$  und  $c_p = 2406 \text{ J kg}^{-1} \text{ K}^{-1}$  eine Schmelzetemperaturerhöhung von  $\Delta \bar{T} = 52,1^\circ\text{C}$ .

Solche Temperaturerhöhungen der Formulierung führen bei vielen  
15 Formulierungen zu einer Schädigung des Wirkstoffs. Wird die Formulierung über ein Heißkanalsystem auf die einzelnen Kavitäten des Formwerkzeugs verteilt, kann durch den Einsatz des besonders bevorzugten erfindungsgemäßen, fluidtemperierten Heißkanalsystems bzw. durch ein elektrisch beheiztes Heißkanalsystem mit Gegenkühlung eine Schädigung des Wirkstoffs durch eine durch Kompression  
20 und innere Reibung im Heißkanal hervorgerufene Temperaturerhöhung verhindert werden, da die entstehende Wärme gut abgeführt werden kann. Durch eine Fluidtemperierung können zusätzlich noch lokale Überhitzungen in der Formulierung vermieden werden.

25

Im Folgenden wird ein Verfahrensbeispiel für die Herstellung einer festen wirkstoffhaltigen Form aus einer wirkstoffhaltigen Formulierung angegeben. Zur Durchführung des Verfahrens wird die in Figur 1 dargestellte Vorrichtung verwendet. Dabei wurde als  
30 Extruder 1 der Doppelschneckenextruder ZSK 25 der Firma Werner & Pfleiderer verwendet. Die Spritzgießeinheiten 2 waren Kolbeneinspritzeinheiten, die flüssig temperiert waren. Die Formwerkzeuge 3<sub>1</sub> und 3<sub>2</sub> waren jeweils ein 4-fach Einzelwerkzeug mit Formkörper. Als Schließeinheiten für die Formwerkzeuge wurden die Einheiten  
35 Arburg 270 S (ohne Plastifizier- und Einspritzeinheit) verwendet.

Für die wirkstoffhaltigen Formen wurde die Verapamil-Rezeptur (48,0% Verapamil-HCl, 31,5% Hydroxypropylcellulose Typ EF, 17,5% Methylhydroxypropylcellulose Typ V3000, 3,0% Lecithin) verwendet.

40

Die Schmelztemperatur war  $126^\circ\text{C}$ , die Zykluszeit 9 s, der Spritzdruck 1400 bar, die Einzelmasse pro Formkörper 430 mg und der Durchsatz durch den Extruder 1 war 1,38 kg/h. Die Schmelzeverteilung in die beiden Formwerkzeuge 3<sub>1</sub> und 3<sub>2</sub> erfolgte jeweils mittels eines Heißkanalsystems, welches mit jeweils vier Heißkanaldüsen mit beheiztem Einspritzkanal ausgestattet war.  
45

Während der Versuchsdurchführung wurden von den hergestellten Formkörpern Proben entnommen und deren Gehalt an Verapamil-HCl und Zersetzungsprodukten mittels HPLC (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) bestimmt. Die Ergebnisse sind in der folgenden

5 Tabelle zusammengefaßt:

10		Gehalt Verapamil-HCl [%]	Gehalt Zersetzungspro- dukt 1 (rRT=0,56) [%]	Gehalt Zersetzungspro- dukt 2 (rRT=1,46) [%]
	Probe 1	47,8	0,01	< 0,01
	Probe 2	47,4	0,02	< 0,01

15 Die Werte zeigen, daß der Wirkstoff weder durch die Plastifizierung im Doppelschneckenextruder noch durch den Spritzgießprozeß im größeren Maße geschädigt wurde.

Zusätzlich wurde die Kristallinität der Proben mittels DSC (Dif-  
20 ferential Scanning Calorimetry) bestimmt.

25		Kristallinität [%]
	Probe 1	0
	Probe 2	0

Die Ergebnisse der DSC-Messungen zeigen, daß der Wirkstoff zu 100% molekulardispers in der Matrix vorliegt.

30 Es wird bemerkt, daß zuvor beschriebene Ausgestaltungen von Ausführungsformen der Erfindung auch in Kombination mit anderen Ausführungsformen der Erfindung verwendet werden können.

35

40

45

## Patentansprüche

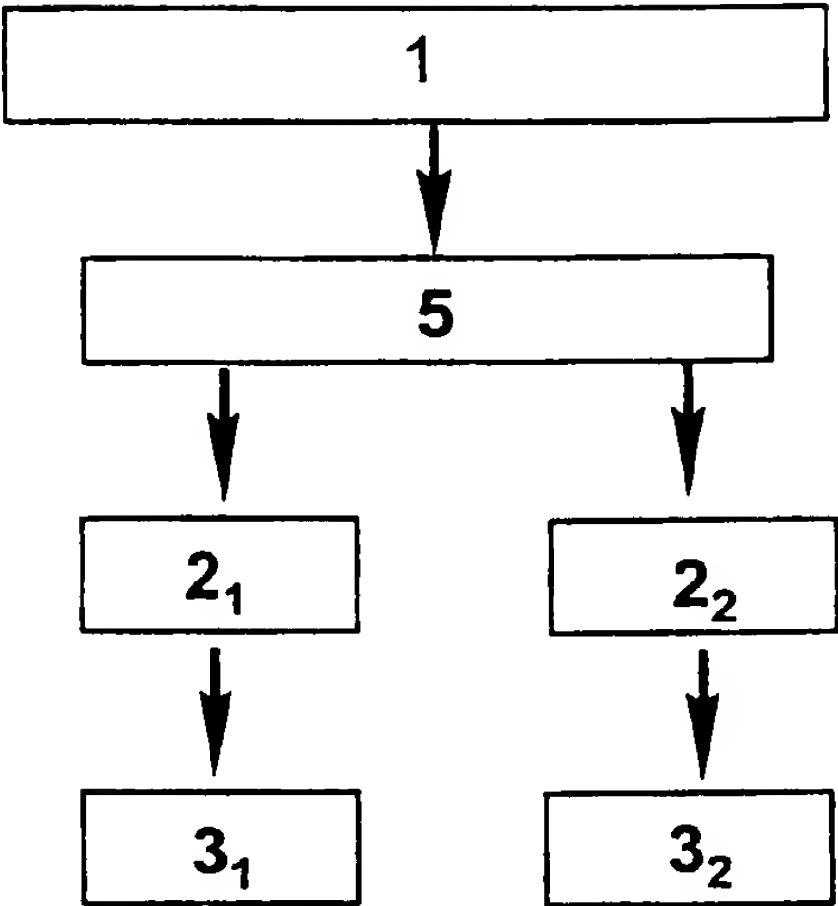
1. Vorrichtung zum Herstellen von festen wirkstoffhaltigen For-  
men aus einer wirkstoffhaltigen Formulierung, die mindestens  
ein polymeres Bindemittel enthält, mit zumindest einem Extruder (1) zum kontinuierlichen Plastifizieren der Formulierung, gekennzeichnet durch zumindest zwei getrennt voneinander vorgesehene, jeweils mit dem Extruder (1) verbundene Spritzeinheiten (2), über die die Formulierung in zumindest ein Formwerkzeug (3) einspritzbar ist.
2. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine Spritzeinheit (2) mit mehreren parallel geschalteten Formwerkzeugen ( $3_1-3_n$ ) in Verbindung steht, in die die Formulierung gleichzeitig einspritzbar ist.
3. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine Spritzeinheit (2) mit mehreren, einzeln an die Spritzeinheit (2) ankoppelbaren Formwerkzeugen ( $3_1-3_n$ ) in Verbindung steht, in die die Formulierung nacheinander einspritzbar ist.
4. Vorrichtung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Spritzeinheiten (2) wechselweise an ein Formwerkzeug (3) ankoppelbar sind.
5. Vorrichtung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß jeweils das Volumen eines Zylinders einer Spritzeinheit (2) dem Volumen des Formwerkzeugs (3) oder der Formwerkzeuge (3) entspricht, in die die Formulierung von dieser Spritzeinheit (2) einspritzbar ist.
6. Vorrichtung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem Extruder (1) und den Spritzeinheiten (2) eine Speichereinheit (4) vorgesehen ist zum Zwischenspeichern der von dem Extruder (1) kontinuierlich erzeugten Formulierung und zum Weiterleiten der Formulierung an die diskontinuierlich betriebenen Spritzeinheiten (2).
7. Vorrichtung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem Extruder (1) und den Spritzeinheiten (2) ein Verteilerventil (5) vorgesehen ist, dem die von dem Extruder (1) plastifizierte Formulierung zuführbar

ist und über das die zugeführte Formulierung auf die Spritzeinheiten (2) verteilbar ist.

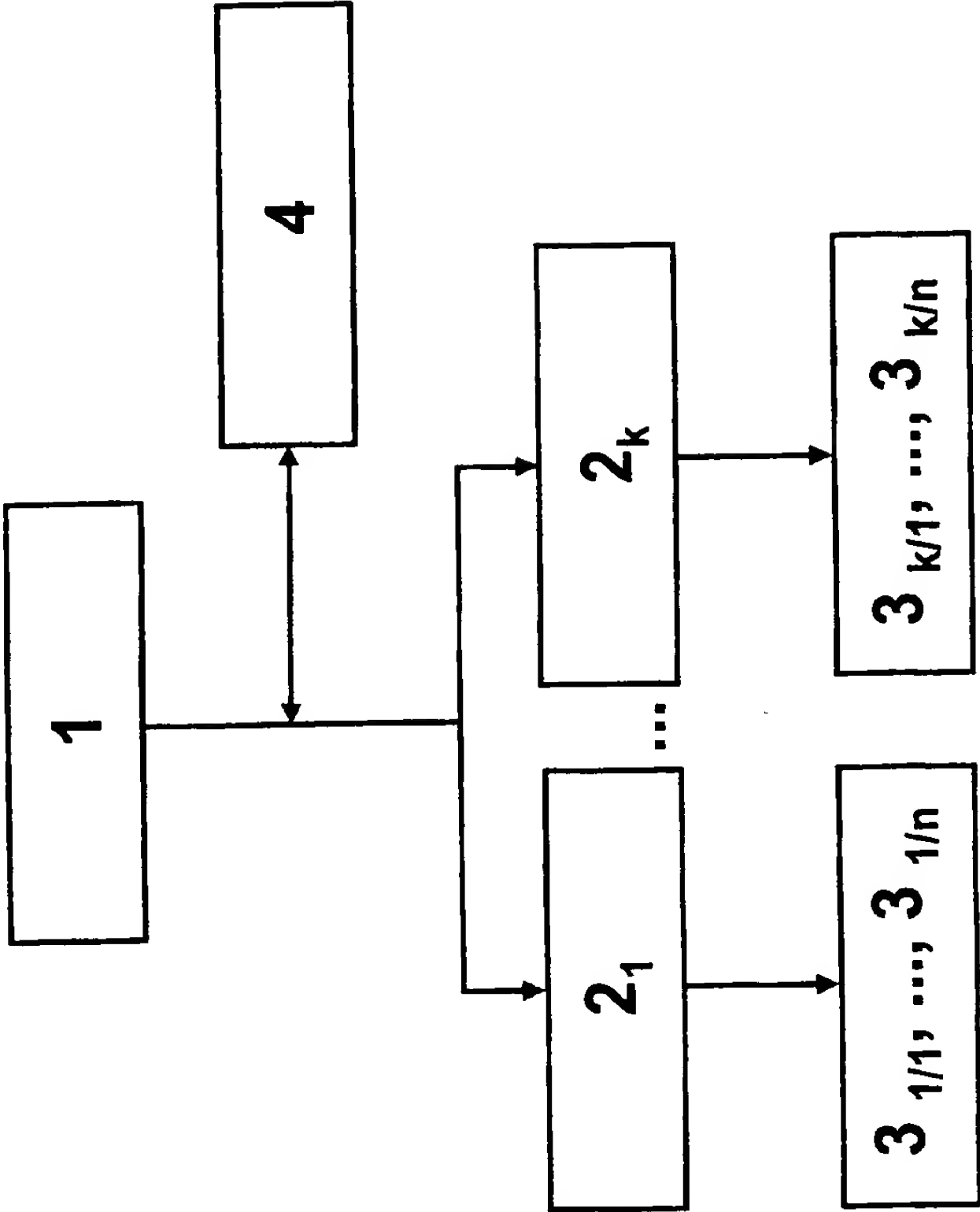
- 5 8. Vorrichtung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung mehrere Extruder (11, 12) zum Verarbeiten unterschiedlicher Massen aufweist, wobei zumindest eine Masse die wirkstoffhaltige Formulierung enthält und wobei die mehreren Extruder (11, 12) jeweils mit einer oder mehreren Spritzeinheiten (2) in Verbindung stehen, und
- 10 10. daß ein Formwerkzeug (3) mit zumindest zwei Spritzeinheiten (2) in Verbindung steht, denen Massen von verschiedenen Extrudern (11, 12) zuführbar sind.
- 15 9. Vorrichtung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Formwerkzeug (3) als Negativform einer herzustellenden wirkstoffhaltigen Form die Form einer halben Kugel mit Hohlraum oder eines halben Hohlzylinders besitzt.
- 20 10. Vorrichtung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass dem Formwerkzeug (3) die Massen der Spritzeinheiten so zuführbar sind, dass bei der hergestellten Form der Wirkstoff nur über die Oberfläche der Innenwandung der Hohlkugel bzw. des Hohlzylinders abgebbar ist.
- 25 11. Vorrichtung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Spritzeinheit(en) (2) und Formwerkzeuge (3) über temperatursteuerbare oder temperaturegelbare Heißkanalsysteme mit beheizten Einspritzkanälen (6), über die die Einspritzmassen in Formwerkzeuge (3) einspritzbar sind, verbunden sind.
- 30 12. Vorrichtung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Heißkanalsystem zur Temperatursteuerung oder -regelung der Einspritzkanäle (6) ein Fluid oder eine Elektroheizung mit Gegenkühlung aufweist.
- 35 13. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 12 zur Erzeugung von wirkstoffhaltigen Formen mit einer Wirkstoff-Freisetzung 0. Ordnung.
- 40 14. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 12 zur Erzeugung von wirkstoffhaltigen Formen mit einem mehrphasigen Freisetzungsprofil.

15. Verfahren zum Herstellen von festen wirkstoffhaltigen Formen aus einer wirkstoffhaltigen Formulierung, die mindestens ein polymeres Bindemittel enthält, bei dem
- 5       - die wirkstoffhaltige Formulierung kontinuierlich plastifiziert wird,
  - die plastifizierte Formulierung einer Spritzeinheit (2<sub>1</sub>) zugeführt wird und die in dieser Spritzeinheit (2<sub>1</sub>) be-
  - 10       findliche Formulierung in ein Formwerkzeug (3) eingespritzt wird, plastifizierte Formulierung einer weiteren Spritzeinheit (2<sub>2</sub>) zugeführt wird und die in der weiteren Spritzeinheit (2<sub>2</sub>) befindliche Formulierung in das Form-
  - 15       werkzeug (3) oder ein anderes Formwerkzeug eingespritzt wird.
16. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das einer Spritzeinheit (2) zugeführte Formulierungsvolumen dem in das Formwerkzeug (3) eingespritzte Volumen entspricht.
- 20
17. Verfahren gemäß Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß vor dem Einspritzen zwei Folien in das Formwerkzeug (3) eingelegt werden, zwischen die die Formulierung eingespritzt wird.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45

Figur 1

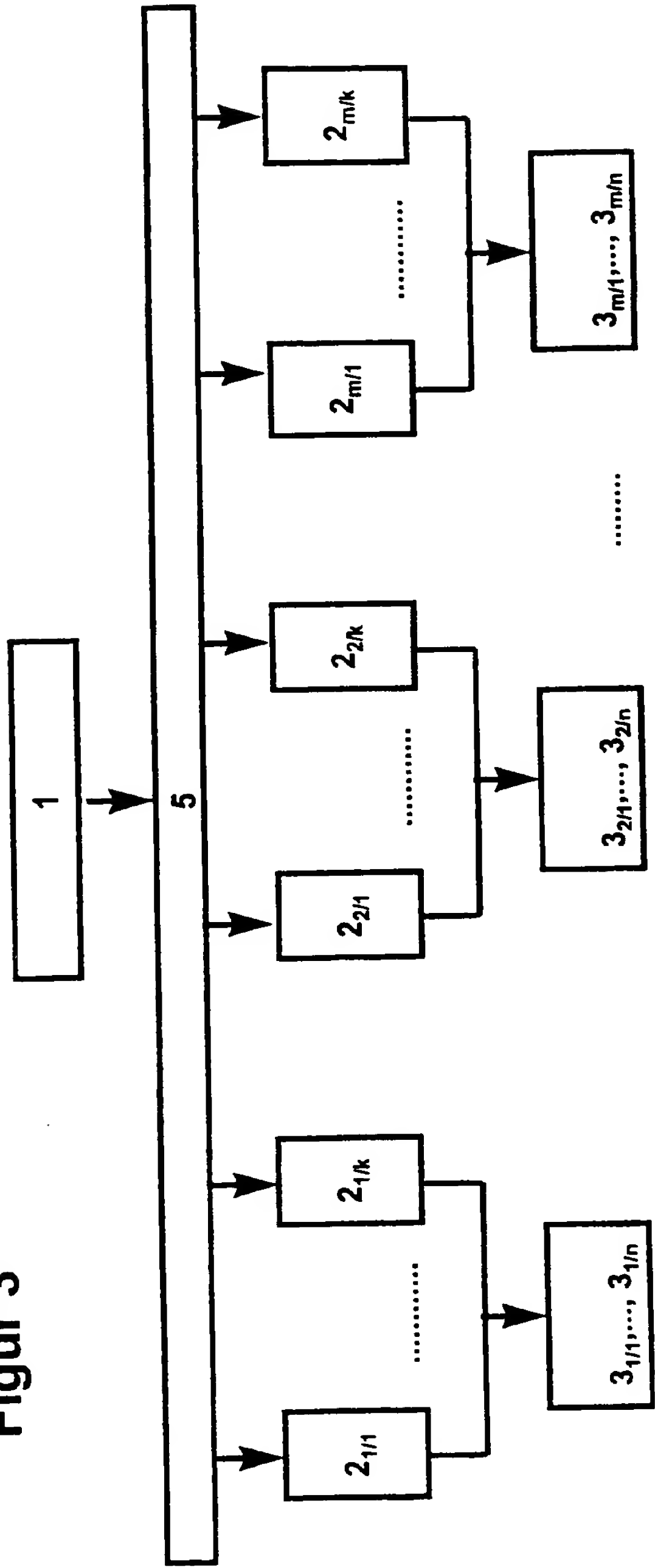


Figur 2



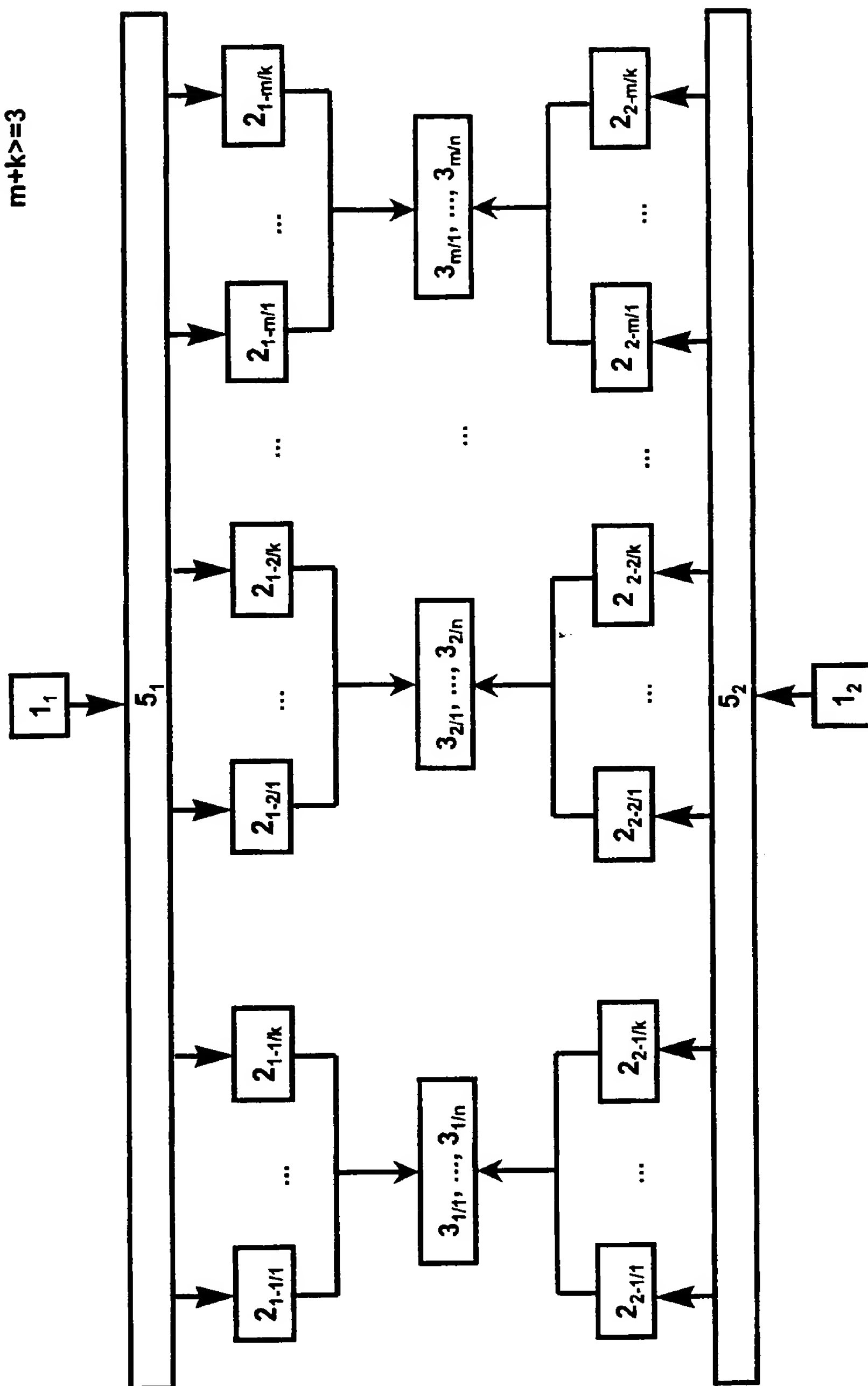


Figur 3

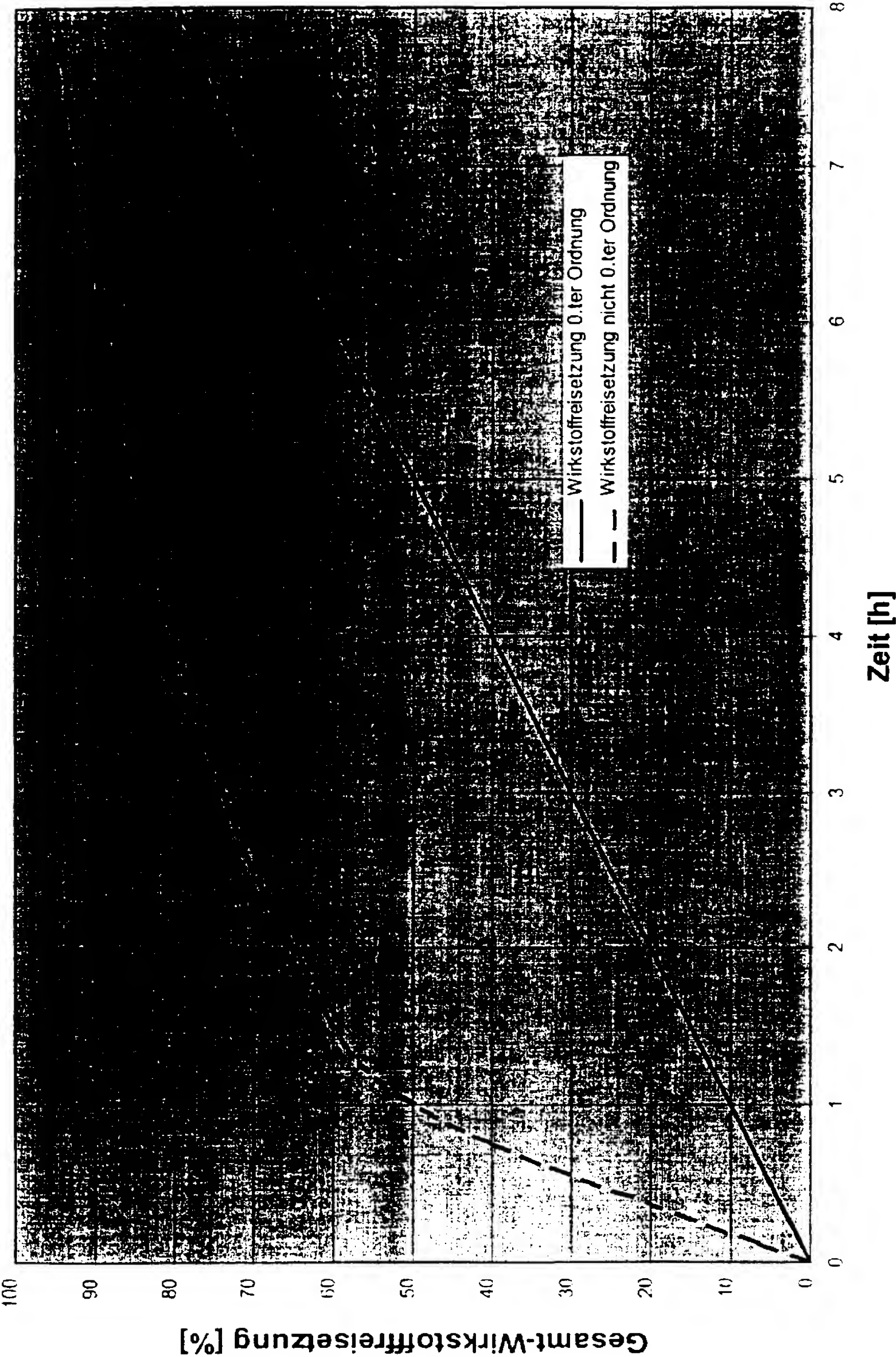


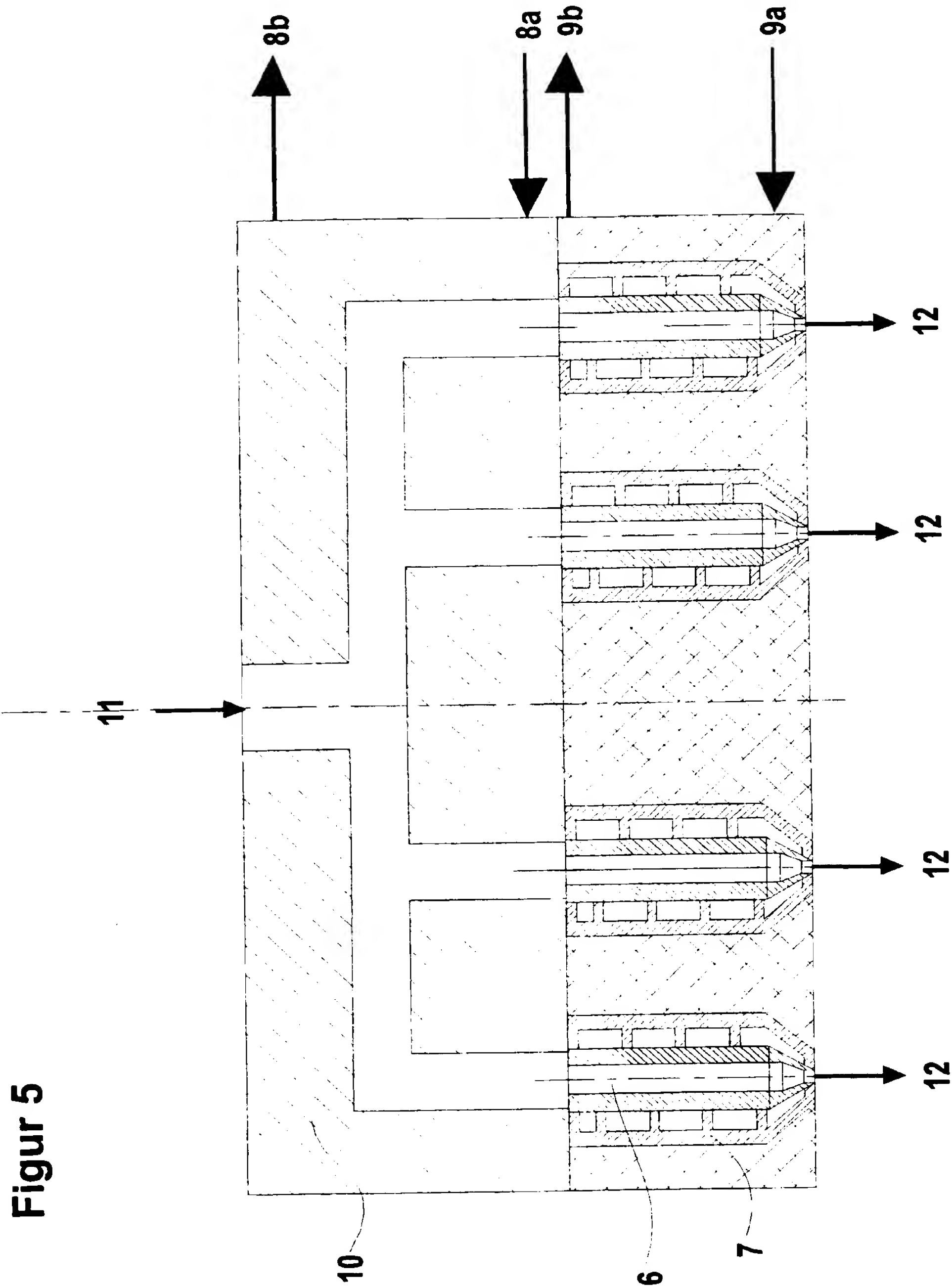
$m=1,2,\dots$   
 $k=1,2,\dots$   
 $n=1,2,\dots$   
 $m+k \geq 3$

Figur 4



Figur 4a

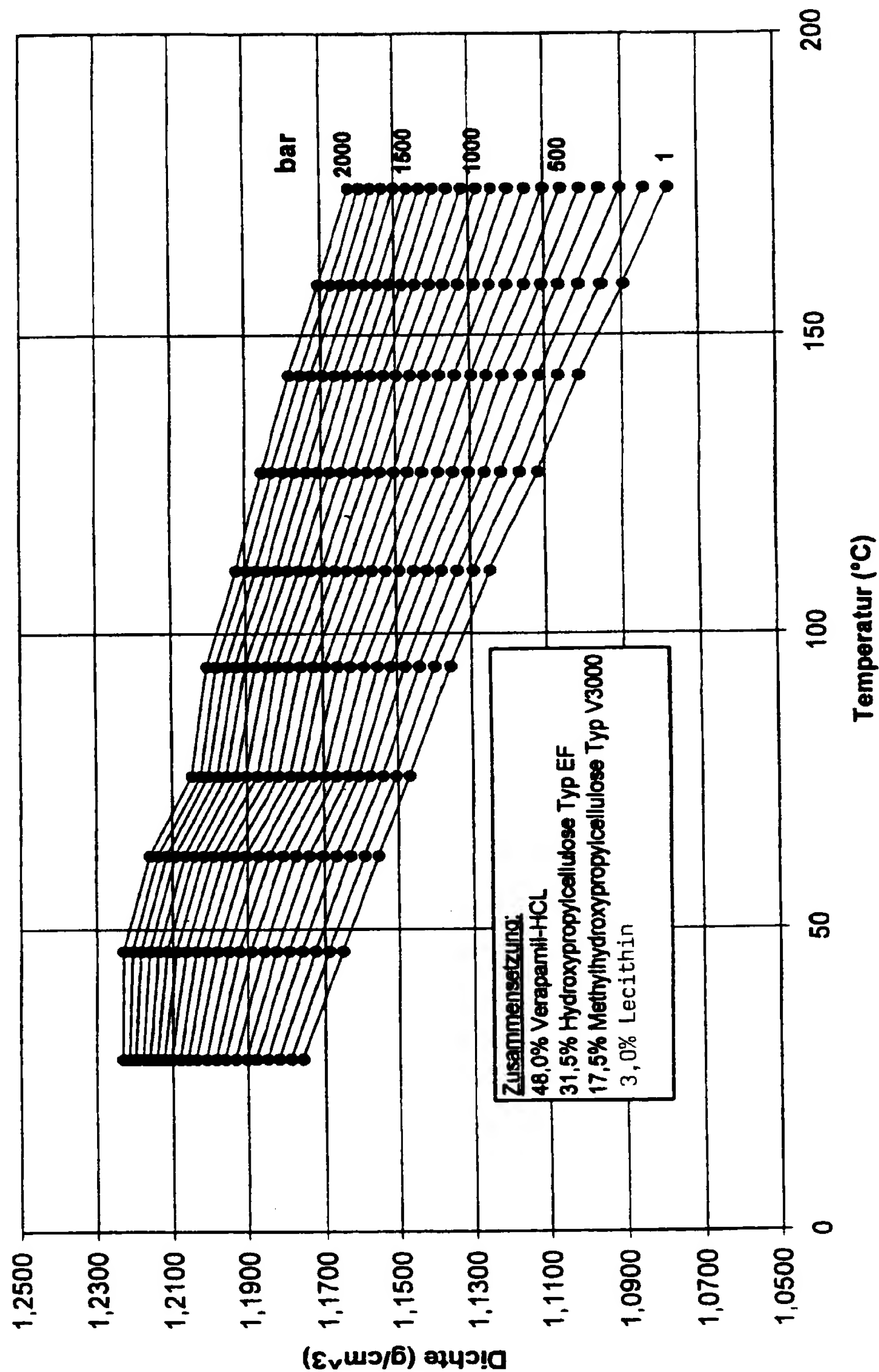




Figur 5

Figur 6

PVT - Messung einer Verapamil-Rezeptur



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No  
PCT/EP 00/12797

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 B29C45/54 A61J3/06 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B29C A61J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 337 256 A (BASF AG) 18 October 1989 (1989-10-18) page 13, line 9 - line 12; claims 1,4 ---	1-8, 11, 12, 15-17
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 8, no. 30 (C-209), 8 February 1984 (1984-02-08) & JP 58 192817 A (NIPPON SODA KK), 10 November 1983 (1983-11-10) abstract ---	1, 15
Y	DE 196 06 490 A (MERCK PATENT GMBH) 28 August 1997 (1997-08-28) the whole document --- -/--	1, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

**\* Special categories of cited documents:**

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2001

Date of mailing of the international search report

23/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bollen, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/12797

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WO 95 11122 A (SOLOMAT PARTNERS L.P.) 27 April 1995 (1995-04-27) page 27, line 12 -page 28, line 2; figures 3,4,9,13 ----	1,5,7,8, 15,16
Y	WO 98 41381 A (EASTMAN CHEMICAL CO) 24 September 1998 (1998-09-24) the whole document ----	1,2,5,7, 15,16
Y	CH 358 585 A (MASCHINENFABRIK & GIESSEREI NETSTAL) 30 November 1961 (1961-11-30) the whole document ----	1,5,7, 15,16
Y	DE 23 35 973 A (ALLIGATOR VENTILFAB GMBH) 30 January 1975 (1975-01-30) the whole document ----	3
Y	GB 580 097 A (PLASTICAST DEVELOPMENTS LTD) 27 August 1946 (1946-08-27) the whole document ----	4
Y	DE 11 42 229 B (P. FLESCH) 10 January 1963 (1963-01-10) the whole document ----	6
Y	DE 199 03 614 A (MOLD MASTERS LTD) 5 August 1999 (1999-08-05) the whole document ----	11,12
Y	US 5 885 691 A (PRICE WILLIAM F ET AL) 23 March 1999 (1999-03-23) the whole document -----	17



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/12797

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0337256 A	18-10-1989	DE 3812567 A AT 82495 T CA 1338929 A DE 58902737 D ES 2036737 T GR 3007096 T JP 1305955 A JP 2839544 B US 4957681 A	26-10-1989 15-12-1992 25-02-1997 24-12-1992 01-06-1993 30-07-1993 11-12-1989 16-12-1998 18-09-1990
JP 58192817 A	10-11-1983	NONE	
DE 19606490 A	28-08-1997	EP 0796712 A US 5958465 A	24-09-1997 28-09-1999
WO 9511122 A	27-04-1995	AU 8120694 A CA 2164302 A EP 0724513 A JP 9503715 T US 5494426 A US 5543092 A US 5605707 A US 5650104 A	08-05-1995 27-04-1995 07-08-1996 15-04-1997 27-02-1996 06-08-1996 25-02-1997 22-07-1997
WO 9841381 A	24-09-1998	US 5968429 A AU 725646 B AU 6572398 A AU 6763998 A AU 726051 B AU 6764098 A AU 719114 B AU 6764198 A BR 9808275 A BR 9808276 A BR 9808291 A CN 1250407 T CN 1250405 T CN 1251118 T EP 0968243 A EP 0968076 A EP 1009613 A WO 9841559 A WO 9841375 A WO 9841560 A US 5980797 A US 5945460 A	19-10-1999 19-10-2000 12-10-1998 12-10-1998 26-10-2000 12-10-1998 04-05-2000 12-10-1998 16-05-2000 16-05-2000 16-05-2000 12-04-2000 12-04-2000 19-04-2000 05-01-2000 05-01-2000 21-06-2000 24-09-1998 24-09-1998 24-09-1998 09-11-1999 31-08-1999
CH 358585 A	30-11-1961	NONE	
DE 2335973 A	30-01-1975	NONE	
GB 580097 A	27-08-1946	NONE	
DE 1142229 B		NONE	
DE 19903614 A	05-08-1999	BR 9900393 A CN 1229713 A EP 0934810 A	28-12-1999 29-09-1999 11-08-1999

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte. onal Application No

PCT/EP 00/12797

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19903614 A		JP 2000202871 A	25-07-2000
		US 6030202 A	29-02-2000
US 5885691 A	23-03-1999	US 5635129 A	03-06-1997
		US 5624630 A	29-04-1997
		US 5283028 A	01-02-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12797

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B29C45/54 A61J3/06 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B29C A61J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 337 256 A (BASF AG) 18. Oktober 1989 (1989-10-18) Seite 13, Zeile 9 - Zeile 12; Ansprüche 1,4	1-8,11, 12,15-17
Y	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 8, no. 30 (C-209), 8. Februar 1984 (1984-02-08) & JP 58 192817 A (NIPPON SODA KK), 10. November 1983 (1983-11-10) Zusammenfassung	1,15
Y	--- DE 196 06 490 A (MERCK PATENT GMBH) 28. August 1997 (1997-08-28) das ganze Dokument --- -/-	1,15

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. April 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/04/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bollen, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12797

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 95 11122 A (SOLOMAT PARTNERS L.P.) 27. April 1995 (1995-04-27) Seite 27, Zeile 12 -Seite 28, Zeile 2; Abbildungen 3,4,9,13 ---	1,5,7,8, 15,16
Y	WO 98 41381 A (EASTMAN CHEMICAL CO) 24. September 1998 (1998-09-24) das ganze Dokument ---	1,2,5,7, 15,16
Y	CH 358 585 A (MASCHINENFABRIK & GIESSEREI NETSTAL) 30. November 1961 (1961-11-30) das ganze Dokument ---	1,5,7, 15,16
Y	DE 23 35 973 A (ALLIGATOR VENTILFAB GMBH) 30. Januar 1975 (1975-01-30) das ganze Dokument ---	3
Y	GB 580 097 A (PLASTICAST DEVELOPMENTS LTD) 27. August 1946 (1946-08-27) das ganze Dokument ---	4
Y	DE 11 42 229 B (P. FLESCH) 10. Januar 1963 (1963-01-10) das ganze Dokument ---	6
Y	DE 199 03 614 A (MOLD MASTERS LTD) 5. August 1999 (1999-08-05) das ganze Dokument ---	11,12
Y	US 5 885 691 A (PRICE WILLIAM F ET AL) 23. März 1999 (1999-03-23) das ganze Dokument -----	17

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12797

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0337256 A	18-10-1989	DE 3812567 A AT 82495 T CA 1338929 A DE 58902737 D ES 2036737 T GR 3007096 T JP 1305955 A JP 2839544 B US 4957681 A	26-10-1989 15-12-1992 25-02-1997 24-12-1992 01-06-1993 30-07-1993 11-12-1989 16-12-1998 18-09-1990
JP 58192817 A	10-11-1983	KEINE	
DE 19606490 A	28-08-1997	EP 0796712 A US 5958465 A	24-09-1997 28-09-1999
WO 9511122 A	27-04-1995	AU 8120694 A CA 2164302 A EP 0724513 A JP 9503715 T US 5494426 A US 5543092 A US 5605707 A US 5650104 A	08-05-1995 27-04-1995 07-08-1996 15-04-1997 27-02-1996 06-08-1996 25-02-1997 22-07-1997
WO 9841381 A	24-09-1998	US 5968429 A AU 725646 B AU 6572398 A AU 6763998 A AU 726051 B AU 6764098 A AU 719114 B AU 6764198 A BR 9808275 A BR 9808276 A BR 9808291 A CN 1250407 T CN 1250405 T CN 1251118 T EP 0968243 A EP 0968076 A EP 1009613 A WO 9841559 A WO 9841375 A WO 9841560 A US 5980797 A US 5945460 A	19-10-1999 19-10-2000 12-10-1998 12-10-1998 26-10-2000 12-10-1998 04-05-2000 12-10-1998 16-05-2000 16-05-2000 16-05-2000 12-04-2000 12-04-2000 19-04-2000 05-01-2000 05-01-2000 21-06-2000 24-09-1998 24-09-1998 24-09-1998 09-11-1999 31-08-1999
CH 358585 A	30-11-1961	KEINE	
DE 2335973 A	30-01-1975	KEINE	
GB 580097 A	27-08-1946	KEINE	
DE 1142229 B		KEINE	
DE 19903614 A	05-08-1999	BR 9900393 A CN 1229713 A EP 0934810 A	28-12-1999 29-09-1999 11-08-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte. Jnales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/12797

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19903614 A		JP 2000202871 A	25-07-2000
		US 6030202 A	29-02-2000
US 5885691 A	23-03-1999	US 5635129 A	03-06-1997
		US 5624630 A	29-04-1997
		US 5283028 A	01-02-1994